Lane Medical Library

Aus der I. Med. Klinik der Charité Berlin
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. His)

ÜBER DAS VERHALTEN DES RETICULO-ENDOTHELIALEN SYSTEMS BEI MALIGNEN TUMOREN AN HAND DER KONGOROTPROBE.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der
MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

von

URSULA KRATSCHELL
aus Berlin.

25. 11. 1932.

115

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. ~~v. Bergmann~~ Gaupp

Referent: Prof. Dr. Heinrich Cramer

Korreferent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. His.

Aschoff, Metschnikoff und Landau legten schon im Jahre 1913 und Aschoff später, 1926, durch seine grundlegende Arbeit den Begriff des reticulo-endothelialen Systems fest und somit kam man von den Vorstellungen der Humoralpathologie, die alles krankhafte Geschehen im menschlichen Organismus auf eine veränderte Beschaffenheit der Gewebssäfte und des Blutes zurückführte, ab und hat die Funktionen dieses Zellkomplexes immer mehr erforscht und die große Bedeutung seines Mitwirkens bei jeglicher Erkrankung erkannt. Die Lehre vom reticulo-endothelialen System beruht nicht nur auf der morphologischen Ähnlichkeit dieser aktiven mesenchym-Zellen, sondern sie sind vor allem durch weitgehende Gleichheit der Funktion ausgezeichnet. Sie nehmen teil an der Blutbildung (Monocyten, Lymphocyten) und dem Blutabbau (Bilirubin), an den Stoffwechselvorgängen, am Wasserhaushalt, an der Bildung von Fermenten und Immunkörpern, ferner an der Abwehr gegenüber Bakterien und giftigen Giften. Zu ihnen gehören im Sinne Aschoffs die Endothelien der Blut- und Lymphgefäße, die Fibrocyten oder die gewöhnlichen Bindegewebszellen, die Kupfer'schen Sternzellen der Leber, die Histiocyten, die Splenocyten und Monocyten, die Reticulumzellen der Milzpulpa und der Lymphknoten sowie die Reticuloendothelien des lymphatischen Gewebes. Die letzteren 2 Gruppen faßt Aschoff zum R.E.-System im engeren Sinne zusammen, während er die übrigen Zellen zum R.E.-System im weiteren Sinne rechnet. Neuere Autoren fassen den Begriff des R.E.-Systems noch weiter. So betonte Siegmund als erster, daß es keine starre anatomische, sondern eine „fließende funktionelle Struktur" der gesamten bindegewebigen Grundsubstanz ist; er maß diese seine Funktion vor allem an der Fähigkeit, saure Vitalfarbstoffe zu speichern und es zeigte sich dabei, daß je nach Beanspruchung, unter veränderten Stoffwechselbedingungen, nicht nur die von Aschoff genannten Zellen des Reticulo-Endothels in Tätigkeit treten, sondern als Ausdruck einer Mehrleistung auch die ruhenden

Bindegewebszellen und die Endothelien der peripheren Gefäße Er wählt daher für das R.E.-System die Bezeichnung „aktives Mesenchym". Seine Tätigkeit erstreckt sich nicht nur auf die Physiologie des gesunden Organismus, sondern es ist in weitgehendstem Maße an den Abwehrvorgängen und dem Kampfe gegen das krankhafte Geschehen im menschlichen Körper beteiligt. Es ist nicht nur Träger der Vernichtungsarbeit gegen die Infektionskrankheiten, sondern auch indirekt gegen viele Neubildungen. Je höher aber dabei die Anforderungen, die an dieses System gestellt werden, sind, desto größer ist auch die Gefahr, daß es durch Ueberlastung seiner antiinfektiösen und seiner antitoxischen Funktionen eine Schädigung erfährt. Wie sich diese Schädigungen pathologisch-anatomisch auswirken, darüber sind bisher Beobachtungen nur am peripheren Gefäßendothel gemacht; man fand da eine Quellung der Kittsubstanzen, Erweichungen derselben oder auch Verhärtungen, Dehydratationen. Inwieweit man aber diese Veränderungen auf den ganzen reticulo-endothelialen Apparat übertragen kann, wissen wir noch nicht, und trotz des nahen Zusammenhanges hat das nach der Ansicht Aschoffs nur mit Vorsicht zu geschehen. – Jede Resistenzverminderung des Mesenchyms führt aber zu einem schnellen Fortschreiten des krankhaften Prozesses. Das ist am klarsten darstellbar an der Entwicklung der malignen Tumoren, an ihrem hemmungslosen, gesetzlosen Wachsen, ohne physiologische Grenzen zu achten. Die Tatsache, daß durch den Stoffwechsel maligner Tumoren eine Funktionsstörung des reticuloendothelialen Systems bedingt wird, ist schon länger bekannt. Für das Tier hat Brüda und auch Pfeiffer den Nachweis eines verminderten Abwehrvorganges gegen das Blastomwachstum erbracht. Brüda berichtet in den Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft von 1929 über seine Ergebnisse an Ratten; er erzeugte künstlich durch Blockierung mittels hoher Speicherung mit elektronegativen Kolloiden oder durch Röntgenbestrahlung von

hoher Dosierung eine Schädigung des reticulo-endothelialen Apparates, oder er brachte durch Milzexstirpation einen wichtigen Faktor im Kampfe gegen die Tumoren zum Ausfall. Ueberimpfte er nun, nachdem er die Abwehrzellen lahm gelegt hatte, Tumoren auf die vorbehandelten Tiere, so erlebte er ein ungehindertes Angehen und Weiterwachsen der übertragenen Tumorstückchen. Hatte man dagegen bisher versucht, auch unter den größten Vorsichtsmaßregeln, maligne Geschwülste auf Tiere zu übertragen und zur Weiterentwicklung anzuregen, so waren alle Versuche fehlgeschlagen und man mußte die Beobachtung machen, daß ein schnelles Zugrundegehen der überimpften Tumoren erfolgte. Aus diesen Versuchen ergibt sich also, daß alle die genannten Zellen, die im Sinne Siegmunds die Gesamtheit des aktiven Mesenchyms bilden, fähig sind, ein geschwulsthemmendes Ferment zu bilden. Pfeiffer schlägt dafür den Namen Mesenchymin vor. Dieser Stoff läßt sich aus dem Serum von Stieren, bzw. von Kaninchen, bei denen künstlich durch Reizung eine gesteigerte Abwehrtätigkeit des Mesenchyms erzeugt ist, gewinnen und übt im Tierversuch einen hemmenden Einfluß auf das Wachstum maligner Impfgeschwülste aus. Man geht daher wohl kaum fehl, wenn man die Bedeutung des erweiterten Reticulo-Endothels für das Krebsproblem immer mehr hervorhebt, wie wir es bisher durch die Arbeiten zahlreicher Autoren, unter denen die Veröffentlichungen von Brüda und Pfeiffer, Caspari, Bashford, Cramer, Uhlenhuth und Seifert hervorzuheben sind, erfahren haben.

In Anbetracht der eben nur angedeuteten Wichtigkeit des reticulo-endothelialen Zellapparates für die gesamte Tumorfrage habe ich es mir, auf Veranlassung Prof. Cramers, zur Aufgabe gemacht, den jeweiligen Zustand dieses Zellsystemes bei beginnenden, weiter fortgeschrittenen und ausgedehntesten malignen Tumoren nachzuprüfen. Die Beantwortung dieser Frage dürfte sowohl aus diagnostischen sowie therapeutischen Gründen von Interesse sein. Aus di-

agnostischen deshalb, weil, wie noch weiter unten dargelegt wird, ein veränderter Funktionszustand der genannten Zellen zu den ersten Symptomen eines im Organismus sich bildenden Tumors gehören dürfte. Andererseits spielt nach den neuesten Veröffentlichungen Cramers das reticulo-endotheliale System in der Therapie der malignen Tumoren eine ausschlaggebende Rolle. Seit Jahren ist ja die Strahlentherapie die bedeutendste Waffe im Kampfe gegen die malignen Tumoren, die Erfolge waren jedoch immer noch unbefriedigend und das Suchen nach neuen Wegen zur Besserung der Ergebnisse lenkte den Blick im Sinne der Strahlenbiologie auch auf die Aufgaben des reticulo-endothelialen Systems. Cramer weist in seinen Arbeiten daraufhin. daß zum Zustandekommen eines therapeutischen Strahleneffektes nicht nur der Untergang der geschädigten Zellen gehört, sondern daß als zweiter sehr wichtiger Faktor die heterolytische Funktion des Milieus hinzukommt. Der Träger dieser fermentativen Arbeit ist das Reticulo-Endothel. Für seine jeweilige immunbiologische Leistungfähigkeit im Sinne des therapeutischen Erfolges ist somit auch eine Prüfung des Funktionszustandes von Wichtigkeit. Welche Methoden stehen uns nun da zur Verfügung?

Es sei zuerst der Urobilinnachweis im Blute erwähnt. Winternitz, Benda sowie Adler und Reimann fanden bei einer Retention von Kongorot im Blute, d. h. also einem in seiner Funktion geschädigten Reticulo-Endothel (s. unten) auch gleichzeitig eine Urobilinämie; da sie von der Kongorotbeziehung zum Reticulo-Endothel wußten, entnahmen sie daraus, daß auch das Urobilin Beziehungen dazu hätte. Aber die Frage, in welcher Weise dieser Zellapparat bei der Bildung bzw. dem Abbau des Urobilins eine Rolle spielt, ist nach nicht vollständig geklärt und man findet auch in Aschoffs umfassenden Arbeit keine sicheren Angaben darüber. Jedenfalls handelt es sich bei den Feststellungen der genannten Autoren um eine mehr empirisch erprobte Tatsache; übersieht man z. B. die Versuchsreihen von Adler

und Reimann, so fällt doch auf, daß auch ein kaum geschädigtes Reticulo-Endothel mit einer deutlichen Urobilinämie einhergeht. Der Nachweis der Urobilinämie dürfte also wohl noch als eine nicht zuverlässige Methode einer Funtionsprüfung angesehen werden und bis zur Klärung der Frage nach den Beziehungen zum aktiven Mesenchym noch von untergeordneter Bedeutung sein, jedoch als eigentümlicher Nebenbefund das Interesse für weitere Forschungen auf diesem Gebiete wecken.

Einer anderen Methode zur Prüfung der Leistungen des Speicherzellensystemes bediente sich Kauffmann und später Zacherl; durch Auflegen eines Kantharidenpflasters erzeugten sie ein entzündliches Exsudat, das sie an Hand des lymphohistiocytären Blutbildes qualitativ auswerteten, wodurch sie sich über die allgemeine Reaktionsbereitschaft des genannten Systems Aufklärung verschafften.

Eine sehr genaue und allgemein anerkannte Funktionsprüfung geben dagegen die Farbstoffmethoden. Die Zellen des reticulo-endothelialen Systems besitzen ja die Fähigkeit, sowohl korpusculäre Elemente (Bakterien, Tusche, gewisse Farbstoffe) wie auch in Lösung befindliche Stoffe aufzunehmen; sie können saure kolloidale Farbstoffe in mehr oder minder hohem Grade speichern. In welcher Weise innerhalb der Zellen diese Speicherung zustande kommt, ist noch ein ungelöstes Problem; nach Aschoff gilt heute die Lehre, daß der von den Zellen aufgenommene Farbstoff in Vakuolen kondensiert wird und daß dann weiter, nach der Ansicht Siegmunds, mit einer intrazellulären Farbstoffzerstörung oxydativer Natur zu rechnen ist. Bei allen Farbstoffen ist aber auch der Lösungszustand für die Resorption in den Zellen von Wichtigkeit. So dringen lipoidlösliche und diffusible Farbstoffe leicht in alle Zellen ein, während die lipoidunlöslichen, sauren Farbstoffe mit dem aktiven Protoplasma garnicht in Beziehung treten. Diese Tatsache bildet die Grundlage für alle Vitalfärbungen. Zu den Farbstoffen, die diese Aufgabe erfüllen, d. h. die nicht vital färben, also

nicht zu einer äußerlich sichtbaren Färbung des Organismus führen, gehört das Trypanrot, das Trypanblau, das Tetrachlorphenolphtalein, das Brillantvitalrot sowie das Kongorot.

Ein in die Blutbahn gebrachter Farbstoff muß also folgende Eigenschaften haben:

1.) er muß wasserlöslich aber lipoidunlöslich sein, er darf nicht vital färben,
2.) er soll ungiftig sein, also weder Hämolyse noch Schüttelfröste hervorrufen,
3.) er darf aus der Blutbahn nur langsam ausgeschieden werden,
4.) er darf nicht von den Blutkörperchen adsorbiert werden.

Was die letztgenannten Eigenschaften anbetrifft, so haben Griesbach sowie Seyderhelm und Lampe für einige der schon angeführten Farbstoffe nachgewiesen, daß sie mit den roten Blutkörperchen keine Verbindung eingehen.— Ein Farbstoff, der die oben genannten Bedingungen in vollkommenstem Maße erfüllt, ist das Kongorot. Kongorot ist chemisch Benzidindiazobinaphthylaminsulfursäure. Als erster hat Griesbach 1921 die Brauchbarkeit des Kongorots für Vitalfärbungen betont, nachdem in England und Amerika sich schon vordem die Farbstoffmethoden vielfach bewährt hatten. Er stellte durch Beobachtung der Verdünnung des in die Blutbahn gebrachten Farbstoffes die Blutmenge fest, eine Methode, die jetzt die allgemein gebräuchliche zur Blutmengenbestimmung geworden ist.

Die Speicherung saurer kolloidaler Farbstoffe, die einzige überhaupt anerkannt sichere Funktion des reticulo-endothelialen Systems, hat nun zu einer ungemein brauchbaren Methode einer Funktionsprüfung geführt. Aus der Schnelligkeit des Abfalles des in die Blutbahn gebrachten Kongorotes läßt sich leicht die Aufnahmefähigkeit der genannten Zellen errechnen, funktionelle Schädigungen können mithin in übersichtlicher Weise zahlenmäßig erfaßt

werden. Der Grad, in welchem die „Reinigung des Blutes" in einer bestimmten Zeit erfolgt, wird durch das Verhältnis der Farbstoffkonzentration nach 4 Min. und nach 1 Stunde ausgedrückt und man bezeichnet dieses Verhältnis als den „Kongorotindex". Bei Gesunden schwankt dieser Index zwischen 50 und 70, bei malignen Tumoren ist er dagegen, wie wir noch weiter unten sehen werden, erhöht.—

Wenn wir mit der Kongorotmethode im Besitze einer einfachen und vollkommen ungefährlichen Methode sind, so darf doch nicht außer Acht gelassen werden, daß sie mit gewissen Einschränkungen in Anwendung gebracht werden muß. Von Griesbach und Bennhold wurde zuerst die Beobachtung gemacht, daß bei Nephrosen der injizierte Farbstoff überaus schnell aus der Blutbahn ausscheidet, so daß nach 1 Stunde das Plasma farbfrei ist. Eine Erklärung dafür hat man einerseits in einer abnormen Endothelbeschaffenheit gefunden, andrerseits in der Tatsache, daß amyloide Substanzen mit dem Kongorot intravital eine Bindung eingehen. Im Gegensatz dazu stehen schwere Leberaffektionen, indem hier das Kongorot, an dessen Aufnahme die Leber den Hauptanteil hat, ungemein langsam ausgeschieden wird. So fanden Lepehne und Bennhold bei 3 Fällen von akuter gelber Leberatrophie und 2 Fällen von Lebercirrhose und luischer Hepatitis nach 1 Stunde noch ein vollkommenes Fehlen des Farbstoffschwundes aus dem Blute. Es sei somit kurz hervorgehoben, daß die Kongorotmethode bei Nephrosen, bei ausgedehnten Lebererkrankungen wie bei den Krankheitsbildern, die mit einer stärkeren Amyloiddegeneration einhergehen, nicht verwertet werden kann.

Nachdem seit den ersten Untersuchungen Griesbachs die Methode in ihren technischen Einzelheiten etwas verfeinert ist, soll hier eine kurze Uebersicht über die Art der Prüfung selbst folgen, wie sie uns ein ungefährliches und in Bezug auf die gefundenen Werte zuverlässiges Bild gibt.

Zur Injektion wird eine wässrige Kongorotlösung von 1 : 100 verwendet, die stets frisch hergestellt sein muß, da alte Lösungen Nebenerscheinungen wie Schüttelfröste und Kollapszustände hervorrufen können, verursacht schon durch die geringste Beimengung ungelöster Teilchen. Bei Beachtung dieser Vorsichtsmaßregeln erlebte ich bei meinen Patienten niemals Störungen irgendwelcher Art, sie vertrugen die Injektion ausnahmslos gut. Die für eine einzelne Untersuchung nötige Menge stellt man am besten so her, daß 0,25 g Kongorot mit 25 ccm sterilem Aqua dest. versetzt werden, dieses mit der halben Menge, also 12,5 ccm, steriler physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt wird und im kochenden Wasserbad im Glasgefäß wieder auf 25 ccm eingedampft und anschließend steril filtriert wird (Herstellungsdauer cc 20 Min.). Die zur Blutentnahme gehörenden Spritzen und Kanülen müssen vollkommen trocken und mit sterilem Paraffinöl durchgespritzt sein, da sonst leicht eine Hämolyse des entnommenen Blutes entsteht, die eine Rotfärbung des Plasmas verursacht und falsche Ablesungswerte der Farbstoffkonzentration ergibt. Eine erschwerte Ablesung kann ferner durch Lipämie hervorgerufen werden, was durch Nüchterheit des Patienten vermieden wird. Es wird nun folgendermaßen vorgegangen: aus der gut gestauten Armvene werden 10ccm Blut entnommen (s. unten) und anschließend wird eine volle 10 ccm Spritze der 1%igen Kongorotlösung langsam, innerhalb 1 Minute, injiziert (Vorbeispritzen gibt empfindliche Infiltrate). Da ein in die Blutbahn eingeführter kolloidaler Farbstoff nach 4 Minuten seine maximale Konzentration erreicht, entnimmt man zu dieser Zeit 5 ccm für die erste Probe und zwar möglichst aus ungestauter Vene, da es sonst leicht infolge Eindickung des Blutes zu einem relativ vermehrten Farbstoffgehalt des Plasmas kommt. Das Blut läßt man aus der Strauss'schen Kanüle sofort in ein paraffiniertes Zentrifugengläschen laufen und setzt es sogleich, ehe es gerinnt, in eine Zentrifuge mit hoher Tourenzahl (1500—2000 Touren), cc 20 Minuten

lang; man bemerkt dann über den abzentrifugierten roten Blutkörperchen einen Fibrinzylinder, den man am einfachsten mit einer Nadel von der Glaswand, an der er meist festhaftet, löst; die Nadelspitze darf dabei jedoch nicht die roten Blutkörperchen berühren, muß also möglichst an der oberen Schicht bewegt werden. Das so erhaltene kongorothaltige Plasma wird abpipettiert und ein 2. Mal zur Reinigung zentrifugiert. 1 Stunde nach der Injektion wird die zweite Blutprobe von cc 5 ccm aus ungestauter Vene entnommen und in gleicher Weise wie die erste behandelt. Die Farbstoffkonzentration der beiden erhaltenen Plasmamengen kann nun gut kolorimetrisch ausgewertet werden. Zuvor überzeuge man sich aber durch spektroskopischen Nachweis oder durch die Benzidinprobe, ob sie auch frei von Hämoglobinbeimengungen sind. Die Ablesung erfolgt am besten im Authenrieth'schen Kolorimeter; sie wurde stets bei gleichbleibender Lichtquelle vorgenommen. Da die Eigenfarbe des Plasmas bei Ablesung relativ niedriger Werte stärker hervortritt und gegenüber der Vergleichslösung einen anderen Farbton zeigt, füllte ich nach den Angaben von Adler und Reimann den Keil zu gleichen Teilen mit der von Griesbach vorgeschlagenen wässrigen Kongorot-Standartlösung 1 : 10 000 und andrerseits dem Plasma des Patienten, das ich durch zweimaliges Zentrifugieren aus dem oben erwähnten, vor der Injektion abgenommenen Blute des Patienten gewonnen hatte; entsprechend dieser Lösung mußte natürlich auch das zu vergleichende kongorothaltige Plasma zur Hälfte mit Wasser verdünnt werden, so daß man im Keil als auch im Trog einen gleichen Farbton vorfand. Die bei der Eichung des Keils gefundene Kurve setzt sich aus den auf der Abzisse angegebenen Werten der Farbstoffkonzentration und den auf der Ordinate angegebenen Skalazahlen des Authenrieth zusammen. Die Werte, die man bei der Ablesung beider Plasmen findet, geben die Farbstoffkonzentration nach 4 Minuten und nach 1 Stunde an; die Größe ihres Abfalles wird durch den Quotienten aus

dem 2. und 1. Wert ausgedrückt, dem Kongorotindex. — In der angegebenen Weise führte ich nun die Kongorotmethode an 23 Patienten mit malignen Tumoren und zum Vergleich bei 6 gesunden Individuen mittleren Alters aus. Es er-

TUMO

	Name und Alter		Diagnose	Allgemeinstatus
1.	M. H.	50 J.	Lungen-Carcinom	mittlerer E. Z.
2.	Fr. K.	50 „	Sarkom d. Achselhöhle	mittlerer „
3.	G. Bl.	57 „	Sarcom a. Os sacrum	mittlerer „
4.	P. D.	67 „	Oesophagus-Carcinom	mittlerer „
5.	Frl. W.	32 „	Unterschenkel-Sarkom	mittlerer „
6.	A. Sch.	63 „	Vardacht auf Ca ventriculi	mittlerer „
7.	A. M.	63 „	Unterschenkel-Carcinom	mäßiger „
8.	K. N.	62 „	Ca ventriculi	mittlerer „
9.	G. M.	46 „	Oesophagus-Carcinom	mäßiger „
10.	Frl. St.	32 „	Hypernephrom	reduzierter „
11.	J. Sch.	55 „	Ca ventriculi	reduzierter „
12.	W. T.	44 „	Oberschenkel-Sarkom	reduzierter „
13.	G. K.	56 „	Zungen-Carcinom	mäßiger „
14.	H. Sch.	58 „	Ca ventriculi	reduzierter „
15.	Fr. O.	52 „	Mamma-Carcinom	mäßiger „
16.	M. D.	62 „	Bronchial-Carcinom	reduzierter „
17.	G. W.	65 „	Darm-Carcinom	reduzierter „
18.	K. Bl.	60 „	Ca ventriculi	Kachexie
19.	E. Fr.	56 „	Oesophagus-Carcinom	stark reduz. „
20.	H. I.	63 „	Lungen-Carcinom	stark reduz. „
21.	P. E.	42 „	Lympho-Sarkom	stark reduz. „
22.	Fr. Schr.	57 „	Mamma-Carcinom	Kachexie
23.	Fr. Sch.	36 „	Carcinose nach Uterus-Ca	Kachexie

übrigt sich, nunmehr die Fälle alle einzeln aufzuführen, da die Ergebnisse in den folgenden 2 Tabellen zusammengestellt und dort leicht ersichtlich sind.

R E N I.

Nr.	Senkung	Differentialblutbild	Kongorot-Index
1.			68
2.			65
3.	4/12	1, 3, =, =, =, 60, 28, 8	83
4.	32/69	1, 1, =, =, 1, 73, 14, 10	77
5.	28/60	=, =, =, 1, 13, 69, 13, 4	84
6.	77/92	1, =, =, =, 4, 69, 14, 12	79
7.	41/69	1, 6, =, =, 1, 64, 14, 4	73
8.	27/42	=, 2, =, =, 10, 64, 22, 2	78
9.	57/75	1, 1, =, =, 15, 54, 22, 7	81
10.	108/125	=, 2, =, =, 10, 65, 22, 1	84
11.	1/6	=, 3, =, =, =, 66, 20, 11	98
12.	125/135	=, 1, =, =, 7, 61, 24, 7	83
13.	55/75	=, =, =, =, =, 85, 10, 5	91
14.	9/26	=, =, =, 2, 9, 49, 38, 2	86
15.	13/35	3, =, =, =, 2, 54, 34, 7	84
16.			84
17.	30/34	1, 4, =, =, 15, 35, 35, 10	82
18.	97/124	1, 2, =, =, 6, 72, 11, 8	93
19.	3/7	=, 2, =, =, 3, 59, 31, 5	91
20.	50/79	=, 1, =, 1, 27, 58, 9, 7	102
21.	35/107	=, =, =, =, 1, 91, 4, 4	89
22.	40/60	=, =, =, =, 2, 70, 23, 5	87
23.	33/65	=, =, =, =, 11, 76, 10, 3	94

NORMALE

Name und Alter	Allgemein-Status	Senkung	Differentialblutbild	Kongorot-Index
1. F. F. 26 J.	mittlerer E.Z.	2/5	—,1,—,—,—,57,32,10	51
2. E. G. 57 J.	guter E.Z.	5/15	2,2,—,—,15,39,37,5	43
3. J. R. 27 J.	guter E.Z.	1,5/6	3,3,—,—,—,58,26,10	63
4. G. St. 32 J.	mittlerer E.Z.	2/5	—,1,—,—,—,68,20,21	54
5. Fr. A 50 J.	sehr guter E.Z.		—,—,—,—,4,62,34,—	63
6. Fr. Schn. 49 J.	sehr guter E.Z.		—,—,—,—,3,74,21,2	67

In Anbetracht der Tatsache, daß die Abkömmlinge des aktiven Mesenchyms auf den jeweiligen Funktionszustand des Reticulo-Endothels hindeuten, ist in den obigen Tabellen auch das Differentialblutbild mit eingereiht. Bekanntlich geht erhöhte Reaktionsbereitschaft des Speicherzellensystemes mit einer Vermehrung der lymphohistiocitären Elemente einher und umgekehrt eine herabgesetzte Funktionslage mit Verminderung. So gibt Cramer ein charakteristisches Bild der jeweiligen Leistungsfähigkeit des Mesenchyms an Hand der Lymphocytenbewegung beim Röntgenkater, indem mit zunehmender Eiweißintoxikation die erhöhte Tätigkeit dieses Zellapparates sich in einer ansteigenden Lymphocytenkurve offenbart, bis eine gewisse Lähmung infolge von erhöhter Beanspruchung eintritt, ausgedrückt durch eine relative Lymphopenie. Im allgemeinen fällt auch, entsprechend den gesteigerten Abwehrkräften des Reticulo-Endothels gegenüber malignen Tumoren, bei einem Ueberblick über Tabelle I eine relative Verminderung des lymphocytären Blutbildes auf.

Betrachtet man nun die Ergebnisse vorstehender Tabellen, die bei Gesunden und die bei Geschwulstkranken, so findet man bei ersteren in Uebereinstimmung mit den bekannten Befunden zahlreicher Autoren einen Kongorotindex zwischen 50 und 70. So fanden Adler und Reimann

bei einem größeren Material von 48 Normalfällen auch durchweg Werte von 50 bis 70 und halten das bei gesunden Menschen für gesetsmäßig. Abweichungen davon bezeichnen sie als pothologisch. Ihre Werte stimmen auch gut überein mit den schon vordem von Bennhold gemachten Untersuchungen an 21 Gesunden. Bei malignen Tumoren ist dieser Wert nun deutlich erhöht; er bewegt sich zwischen 65 und 100. Ferner fällt bei einem Vergleich der Tumorfälle untereinander auf, daß mit zunehmender Schwere der Erkrankung auch der Kongorotindex ansteigt als Ausdruck einer fortschreitenden Funktionsstörung des Reticulo-Endothels. In diesem Sinne habe ich auch zum besseren Ueberblick die Fälle geordnet; die Spalte „Allgemein-Status" soll den Grad der Erkrankung hervorheben; würde man diesen mit „I", „II" und „III" bezeichnen, so fiele Fall 1—9 unter Gruppe I, 10—17 unter II und 18—23 unter III.

Bevor ich nun dazu übergehe, Schlußfolgerungen aus den angegebenen Versuchen zu ziehen, möchte ich einige der obigen Resultate kritisch beleuchten. So zeigen Fall 11, 13 und 20 eine Abweichung im Rahmen des Gesamtbildes. Bei den beiden ersten bestand nämlich außer der Tumorerkrankung noch eine Myodegeneratio cordis mit Stauungsbronchitis und Stauungsleber, so daß wir da, wie schon anfangs hervorgehoben, mit einer verlangsamten Kongorotausscheidung rechnen müssen; so erklärt sich der außerordentlich hohe Index trotz Zugehörigkeit dieser Fälle zu Gruppe II, also nur zu einer mittelschweren Erkrankung. Bei Fall 20 ist sogar die Farbstoffkonzentration 1 Stunde nach der Injektion gegenüber derjenigen nach 4 Minuten erhöht, es ist hier wohl neben der Erscheinung eines stark gestörten Reticulo-Endothels mit einer Eindickung des Blutes zu rechnen.

Ueberblicken wir nun rückschauend die gemachten Ausführungen, so haben wir in Anbetracht der eminenten Bedeutung des reticulo-endothelialen Zellapparates für die gesamte Tumorfrage in der Kongorotmethode einen zuver-

lässigen Indikator für die jeweilige Reaktionslage dieses Systems. Praktisch wirkt sich das sowohl in diagnostischer wie in therapeutischer Hinsicht aus. Wir kennen ja die Wichtigkeit einer frühzeitigen Tumordiagnostik in Bezug auf die Heilungsaussichten; bei den oft noch unklaren äußeren Symtomen, die eine im Organismus beginnende bösartige Geschwulst macht, bei dem oft noch glänzenden Allgemeinstatus der betreffenden Patienten, der die Vermutungen leicht in falsche Bahnen lenkt, ist das Darniederliegen des Speicherzellensystemes von Beginn an eine feststehende Tatsache, die wir an Hand einer Funktionsprüfung sicher erfassen und mit Erfolg als allerdings unspezifisches Frühsymptom mit heranziehen können. Andrerseits ist für die Frage der Tumorabwehr die Orientierung über das, was der immunisatorisch zelluläre Abwehrapparat noch zu leisten vermag, wie weit er in seiner Funktion schon geschädigt ist, von hervorragender prognostischer Bedeutung; je nach der Reaktionslage müssen wir die Stärke des künstlich zu setzenden Reizes zur Unterstützung der Abwehrtätigkeit wählen, eine Tatsache, die wohl durch die Funktionsprüfung an Hand der Kongorotmethode zur Hebung der Erfolge beitragen dürfte.

Literatur.

Aschoff, D. reticulo-endotheliale System, Erg. d. inn. Med. u. Kdhlkd. Bd. 26. — *H. Adler* u. *F. Reimann*, Beitrag zur Funktionsprüfung des reticulo-endothelialen Apparates, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 47. — *Benda*, Ueber die Rolle des reticulo-endoth. Systems während d. Schwangerschaft, Zentralblatt f. Gynäkol. 1926, Nr. 12 — Derselbe, Ueber d. biolog. Bedeutg. d. reticulo-endoth. Systems während d. Gestation, Zentralblatt f. Gynäkol. 1927, Nr. 11. — *Bennhold*, Ueber die Ausscheidung intravenös einverleibten Kongorots, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 142. — *Brüda*, Zur Bedeutung des Reticulo-Endothels für d. Krebsproblem, Verhandlg. d. dtsch. patholog. Gesellsch. 1929. — *Bethe-Bergmann*, Ueber die Gesamtblutmenge (v. Walter Griesbach), Bd. 6, 2, S. 673 678 u. S. 692-693. — *Brüda* u. *Pfeiffer*, Ueber d. Bedtg. des Speicherzellensystems f. d. Abwehr von bösartigen Impfgeschwülsten, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1929, 68. — *Cramer*, Strahlenbiologie u. kombinierte Krebstherapie, Med. Klin. 1930, Nr. 3 — Derselbe, Erfahrungen mit d. kombinierten Isaminblau-Strahlentherapie, Strahlentherapie Bd. 38, 1930. — *Griesbach*, Eine klinisch brauchbare Methode d. Blutmengenbestimmung, D. Med. Wo. 1921, Nr. 43. — *F. Reimann*, *H. Adler* und *H. Edel*, Ueber die Leberfunktionsprüfung nach S. M. Rosenthal, Med. Klin. 1926, Bd. 33. — *Seyderhelm* u. *Lampe*, Zur Frage d. Blutmengenbestimmung, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 30. — Derselbe, Zur Frage der Blutmengenbestimmung, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 41, 1924. — *H. Siegmund*, Reticuloendothel und aktives Mesenchym, Med. Klin. 1927, Beiheft 1 — *Strasser*, *Ulrich*, Zur klin. Diagn. amyloid. Veränderungen mittels Kongorot, Wiener Archiv für innere Med., 1927 — *Uhlenhuth* u. *Seiffert*, Kritische Uebersicht über d. Grundlagen der Immunität gegen transplantable Tumoren, Med. Klin. 1925, Nr 16. — *Wallbach*, *Günther*, Ueber die sog. Immunitätsgewebe transplantabler Tumoren, Zeitschr. f. Krebsforschung Bd. 29. — *Winternitz*, *M.*, Ueber Urobilinämie, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 47. — Derselbe, Urobilin beim Neugeborenen, Klin. Wo. 1926, Nr. 22. — *Zacherl*, D. reticuloend. System beim Geschwulstkranken, Klin. Wo. 1930, Nr. 7.

Zum Schlusse meiner Arbeit spreche ich Herrn

Professor Dr. HEINRICH CRAMER

für die Ueberlassung des vorliegenden Gebietes zur Bearbeitung und für die Mühe bei der Durchsicht der Arbeit meinen herzlichen Dank aus.

Lebenslauf.

Am 5. 10. 02 wurde ich in Berlin-Weißensee als Tochter des Pfarrers *Dr. Johannes Krätschell* geboren. Von meinem 7. Lebensjahre ab besuchte ich das Lyceum zu Berlin-Weißensee, von Ostern 1916 ab die Staatliche Augustaschule zu Berlin (humanistisches Gymnasium) und legte dort Ostern 1923 die Reifeprüfung ab. Anschließend daran ließ ich mich bei der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen immatrikulieren, blieb dort 3 Semester und studierte während der nächsten 2 in Berlin, wo ich nach 5 vorklinischen Semestern die ärztliche Vorprüfung bestand. Dann folgte 1 Semester in Berlin, eins in Rostock und wieder 3 in Berlin; hier machte ich 1928 das Staatsexamen mit dem Resultat „gut".

Vom Januar—Juni 1929 war ich Medizinalpraktikantin an der I. medizinischen Klinik der Charité, Berlin, dann 4 Monate lang an der Chirurgischen Universitätsklinik in Rostock und 4 Monate an der Universitätsfrauenklinik in Greifswald; die ärztliche Approbation erhielt ich am 10. Februar 1930. Vom Februar — 7. November 1930 war ich Hilfsärztin am Städt. Krankenhause Berlin-Blankenburg und siedelte wegen Schließung des Krankenhauses am 8. November 1930 in das Städt. Kinderkrankenhaus am Waisenhause Berlin-Rummelsburg (Professor Erich Müller) über, wo ich noch heute als Assistenzärztin tätig bin.